

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

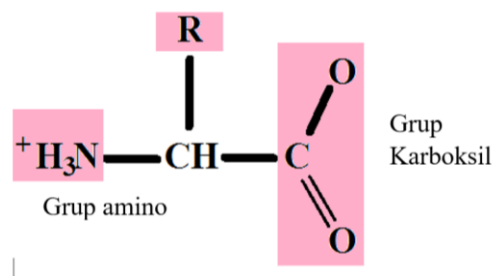
2.1 Reseptor

Reseptor adalah molekul protein yang secara normal diaktivasi oleh transmittor atau hormone. Saat ini banyak reseptor yang telah di klon dan diketahui urutan asam aminonya. Terdapat empat jenis reseptor utama yaitu: (Neal M.J, 2006)

1. *Agonist (ligand) gated channel* terdiri dari subunit protein yang membentuk pori sentral (misal : reseptor nikotin, reseptor GABA).
2. *G- protein coupled receptor* yaitu reseptor protein yang mengikat protein G membentuk suatu kelompok reseptor dengan tujuh heliks yang membentuk membrane. Reseptor ini berkaitan dengan respon fisiologis oleh second messenger.
3. Reseptor inti untuk membentuk hormone steroid dan hormone tiroid terdapat dalam inti sel yang mengatur transkripsi dan selanjutnya sintesis protein.
4. *Kinase-linked receptor* adalah reseptor permukaan yang mempunyai (biasanya) aktivitas tirosin kinase intrinsik (misal : reseptor insulin, sitokin dan faktor pertumbuhan).

2.2.1 Asam Amino

Sebagai *building block* atau unit penyusun dari protein yang memiliki fungsi sebagai protein transport, protein struktural, enzim, anti body, neurotransmitter, dan reseptor sel. Secara umum asam amino dibagi menjadi dua yakni asam amino endogen yang dapat dibentuk oleh tubuh manusia atau non esensial dan asam amino eksogen yang diperoleh dari makanan. Pada struktur asam amino terdapat satu atom C sentral yang mengikat secara kovalent gugus amino, gugus karboksil, satu atom H dan rantai samping atau gugus R. Gugus R menunjukkan sifat kimiawi setiap asam amino sebagaimana ikatan protein dan fungsi biologis. Gugus R yang berbeda-beda pada tiap jenis asam amino menentukan struktur, ukuran, muatan elektrik, dan sifat kelarutan didalam air. Dua asam amino berikatan melalui suatu ikatan peptida dan membentuk rantai polipeptida yang tidak bercabang dan akhirnya membentuk suatu protein (Hartati S.A, 2014).



Gambar 2. 1 Struktur Asam Amino

Pengelompokkan asam amino berdasarkan :

a. Sifat kelarutan didalam air

Tabel II. 1 Pengelompokan Asam Amino Berdasarkan Sifat Kelarutan

Asam Amino Hidrofobik	Asam Amino Hidrofilik
Ala (Alanin)	Arg (Arginin)
Ile (Isoleusin)	Asn (Asparaginin)
Leu (Leusin)	Asp (Asam aspartat)
Met (Methionin)	Cys (Sistein)
Phe (Phenilalanin)	Glu (Asam glutamat)
Pro (Prolin)	Gln (Glutamin)
Trip (Tryptophan)	Gly (Glysin)
Val (Valin)	His (Histidin)
	Lys (Lisin)
	Ser (Serin)
	Thr (Threonin)

b. Muatan dan struktur gugus R-nya

Tabel II. 2 Pengelompokan Asam Amino Berdasarkan Gugus R

Gugus R	Asam Amino	Lambang
Bermuatan -	Asam aspartat	Asp atau D
	Asam glutamat	Glu atau E
Bermuatan +	Histidin	His atau H
	Lisin	Lys atau K
	Arginin	Arg atau R
Tidak Bermuatan	Serin	Ser atau S
	Treonin	Thr atau T
	Asparagin	Asn atau N
	Glutamin	Gln atau Q
	Sistein	Cys atau C
Alifatik, non polar	Glisin	Gly atau G
Alifatik, non polar	Alanin	Ala atau A

Aromatik		
Gugus R	Asam Amino	Lambang
	Valin	Val atau v
	Leusin	Leu atau L
Alifatik, non polar	Isoleusin	Ile atau I
Aromatik	Metionin	Met atau M
	Prolin	Pro atau P
	Fenilalanin	Phe atau F
	Triosin	Tyr atau Y
Aromatik	Triptofan	Trp atau W

2.2 Farmakodinamika Obat

2.2.1 Mekanisme Kerja Obat

a. Obat Berstruktur Non Spesifik

Obat yang berstruktur non spesifik ialah obat yang bekerja secara langsung tidak tergantung struktur kimia. Mempunyai struktur kimia bervariasi, tidak berinteraksi dengan struktur spesifik. Aktivitas biologis dipengaruhi oleh sifat-sifat kimia fisika seperti: adsorbs, kelarutan, aktifitas termodinamika, tegangan permukaan, potensi oksidasi reduksi, mempengaruhi permeabilitas depolarisasi membrane, koagulasi protein, dan pembentukan kompleks. Adapun karakteristik obat yang berstruktur non spesifik adalah:

1. Obat tidak berinteraksi dengan reseptor spesifik.
2. Kerja biologisnya berlangsung dengan aktivitas termodinamika.
3. Bekerja dengan dosis relatif besar.
4. Menimbulkan efek yang mirip dan strukturnya berbeda.
5. Kerjanya hampir tidak berubah pada modifikasi struktur

b. Obat Berstruktur Spesifik

Obat berstruktur spesifik yaitu obat yang memberikan aktivitas biologis akibat adanya ikatan obat dengan reseptor atau akseptor spesifik. Aktivitas biologis yang dihasilkan dari struktur kimia yang mengadaptasikan dirinya ke dalam struktur reseptor dalam bentuk tiga dimensi dalam organisme dan membentuk kompleks. Adapun karakteristik obat yang berstruktur spesifik adalah:

1. Efektif pada kadar rendah.
2. Modifikasi sedikit dalam struktur akan menghasilkan perubahan pada aktivitas biologisnya.
3. Melibatkan kesetimbangan kadar obat dalam biofasa dan fasa eksternal.
4. Pada keadaan setimbang, aktivitas biologisnya maksimal
5. Melibatkan ikatan-ikatan kimia yang lebih kuat dibandingkan dengan senyawa berstruktur non spesifik.

2.2.2 Jenis Ikatan Obat dengan Reseptor

a. Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen terbentuk bila ada dua atom saling menggunakan sepasang elektron secara bersama-sama. Ikatan kovalen merupakan ikatan kimia yang paling kuat dengan rata-rata kekuatan ikatan 100 kkal/mol. Interaksi obat reseptor melalui ikatan kovalen menghasilkan kompleks yang cukup stabil, dan sifat ini dapat digunakan untuk tujuan pengobatan tertentu seperti obat antikanker. (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

b. Ikatan Ion

Ikatan ion adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatik antara ion-ion yang muatannya berlawanan. Kekuatan tarik menarik akan semakin berkurang bila jarak antar ion makin jauh, dan pengurangan tersebut berbanding terbalik dengan jaraknya. Makromolekul dalam sistem biologis yang berfungsi sebagai komponen reseptor mengandung gugus protein dan asam nukleat yang bervariasi, mempunyai gugus kation dan anion potensial tetapi hanya beberapa saja yang dapat terionisasi pada pH fisiologis. Gugus kation protein berupa gugus amino yang terdapat pada asam-asam amino seperti lisin, glutamin, asparagin, arginin, glisin, dan histidin. Gugus-gugus anion protein berupa gugus-gugus karboksilat, misal pada asam aspartat dan glutamat, gugus sulfhidril, misal pada metionin dan gugus fosforil, misal pada asam nukleat. Obat yang mengandung gugus kation potensial, seperti R_3NH^+ , R_4N^+ , dan $R_2C=NH_2^+$, maupun anion potensial, seperti $RCOO^-$, RSO_3^- , dan $RCOS^-$ dapat membentuk ikatan ion dengan gugus reseptor atau protein yang bermuatan berlawanan. (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

c. Interaksi Ion-Dipol dan Dipol-Dipol

Adanya perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom yang lain, seperti O dan N, akan membentuk distribusi elektron tidak simetris atau dipol yang mampu membentuk ikatan dengan ion atau dipole lain, baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron tinggi maupun rendah (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

d Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan suatu ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif parsial dengan atom lain yang bersifat elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet lengkap seperti O,N,F. Ikatan hidrogen terjadi pada senyawa yang memiliki gugus-gugus seperti OH...O, NH...O, NH...H, OH...N, NH...F, OH...F. Ada dua ikatan hidrogen yakni ikatan hidrogen intramolekul (terjadi dalam suatu molekul) dan ikatan hidrogen intermolekul (terjadi antar molekul-molekul). Kekuatan ikatan intermolekul lebih lemah dibandingkan dengan intramolekul (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

e. Ikatan Van Der Waals

Ikatan *van der waals* merupakan kekuatan tarik menarik antara molekul atau atom yang tidak bermuatan, dan letaknya berdekatan atau jaraknya $\pm 4-6 \text{ \AA}$. Ikatan ini terjadi karena sifat kepolarisasian molekul atau atom. Meskipun secara individu lemah tetapi hasil penjumlahan ikatan van der waal's merupakan faktor pengikat yang cukup bermakna, terutama untuk senyawa-senyawa yang mempunyai berat molekul tinggi. Ikatan van der waal's terlibat pada interaksi cincin benzen dengan daerah bidang datar reseptor dan pada interaksi rantai hidrokarbon dengan makromolekul atau reseptor. (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

f. Ikatan Hidrofob

Ikatan hidrofob merupakan salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah non polar molekul obat dengan daerah non polar reseptor biologis. Daerah non polar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekul-molekul air disekelilingnya akan bergabung melalui ikatan hidrogen membentuk struktur quasi-crystalline (*icebergs*). Bila dua daerah non polar, seperti gugus hidrokarbon molekul obat dan daerah non polar reseptor, bersama-sama berada

dalam lingkungan air, maka akan mengalami suatu penekanan sehingga jumlah molekul air yang kontak dengan daerah-daerah non polar tersebut menjadi berkurang. Akibatnya struktur quasi-crystalline akan pecah menghasilkan peningkatan entropi yang digunakan untuk isolasi struktur non polar. Peningkatan energi bebas ini dapat menstabilkan molekul air sehingga tidak kontak dengan daerah non polar. Penggabungan demikian disebut ikatan hidrofob (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

g Transfer Muatan

Kompleks yang terbentuk antara dua molekul melalui ikatan hidrogen merupakan kasus khusus dari fenomena umum kompleks donor- aseptor, yang distabilkan melalui daya tarik menarik elektrostatik antara molekul donor elektron dan molekul aseptor elektron. Baker mengelompokkan kompleks transfer muatan menjadi dua senyawa yaitu yang berfungsi sebagai donor elektron dan sebagai aseptor elektron.

1) Sebagai donor elektron adalah :

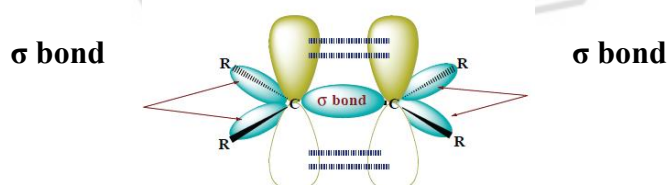
- 1) Senyawa yang kaya π -elektron, seperti alkena, alkuna, dan senyawa aromatik yang tersubstitusi dengan gugus elektron donor
- 2) Senyawa yang mempunyai pasangan elektron sunyi seperti R-O:-H, R-O:-R, R-S:-R, R-I:, R₃ N:, dan R-S:-S-R yang juga dapat berfungsi sebagai aseptor proton dalam ikatan hidrogen.

A. Sebagai asptor elektron adalah :

- 1) Senyawa yang kekurangan π -elektron seperti 1,3,5- trinitrobenzena dan senyawa-senyawa lain yang mempunyai gugus pendorong elektron sangat kuat
- 2) Molekul mengandung hidrogen yang bersifat asam lemah, seperti Br₃C-H (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

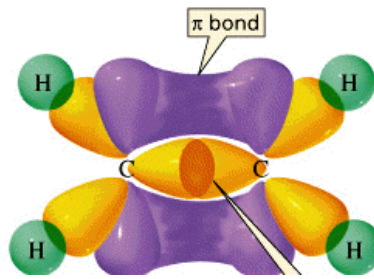
Tabel II. 3 Tipe ikatan kimia beserta contoh dan kekuatannya

Tipe Ikatan	Kekuatan (kkal/mol)	Ikatan	Contoh
Kovalen	40-140		$\text{CH}_3\text{.....OH}$
Ion-ion saling memperkuat	10		$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}-\text{N}^+ \text{.....} \text{O}^- \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \text{.....} \text{O} \quad \text{C}=\text{R} \end{array} $
Ion	5		$\text{R}_4\text{N}^+ \text{.....} \text{I}^-$
Hidrogen	1-7		$\text{R}-\text{OH} \text{.....} \text{O}=\text{C}$
Ion-dipol	1-7		$\text{R}_4\text{N}^+ \text{.....} \text{N}(\text{R})_3$
Dipol-dipol	1-7		$\text{O}=\text{C} \text{.....} \text{N}(\text{R})_3$
Transfer muatan	1-7		$ \begin{array}{c} \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}-\text{OH} \text{.....} \text{I} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} $
Van der waals	0,5-1		$\text{CH}_4 \text{.....} \text{CH}_4$

h. Ikatan σ Gambar 2. 2 Ikatan σ

Ikatan yang terbentuk melalui tumpang tindih linear antara dua orbital atom yang menghasilkan daeran dengan densitas electron yang tinggi dan berpenampang lingkaran melintang yang terkonsentrasi diantara 2 inti bermuatan positif, mengalahkan tolakan elektrostatis keduanya (Harwood L.M.,dkk, 2008).

c. Ikatan π

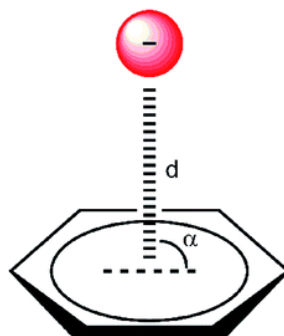


Gambar 2. 3 Ikatan π

Ikatan yang terbentuk melalui tumpang tindih sisi-dengan-sisi dari dua atom orbital π . Daerah dengan densitas electron yang tinggi ditemukan berbentuk seperti pisang di atas dan di bawah sebuah bidang yang mengandung kedua atom tetapi tanpa densitas electron pada bidang tersebut (Harwood L.M., dkk, 2008).

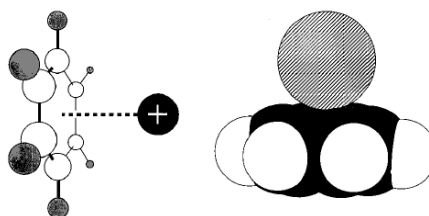
Tipe-tipe interaksi ikatan π

- 1) Interaksi Logam-pi : interaksi antara logam dan permukaan sistem pi, logam dapat berupa kation (dikenal sebagai interaksi kation) atau netral (Miessler, G.A. dan Tarr, D.A, 2010).
- 2) Interaksi Polar-pi: melibatkan interaksi dari molekul polar dan quadrupole pada sistem pi (Battaglia M.R., dkk, 1980).
- 3) Interaksi aromatik-aromatik (*pi-stacked*): melibatkan interaksi molekul aromatik satu sama lain (Hunter C.A., dkk, 1990).



Gambar 2. 4 Interaksi Anion- π

4) Interaksi Anion-pi: interaksi anion dengan pi sistem (Schottel, B.L., 2008)



Gambar 2. 5 Interaksi Kation π

Interaksi dasar yang menunjukkan kation generik diposisikan lebih dari benzena sepanjang sumbu 6 kali lipat dan (kanan) mengisi ruang model kompleks $K + \text{benzena}$ pada geometri yang dioptimalkan, menunjukkan kontak pada dasarnya van der Waals di antara keduanya. (Dougherty, 1997)

1. Interaksi Cation-pi: interaksi kation dengan sistem pi (Dougherty, D.A dan J.C. Ma.,1997)
2. Interaksi C-H-pi: interaksi sistem C-H dengan pi, interaksi ini dapat dipelajari dengan teknik eksperimental maupun teknik komputasi (Sundararajan K., dkk,2002).

Ikatan ini mengacu pada interaksi nonkovalen yang tarik menarik dengan benzene, karena mengandung ikatan pi. Interaksi ini terdapat pada penumpukan nukleobase dalam molekul DNA dan RNA, ikatan protein, sintesis molecular dan sintesa langsung.

2.2.3 Hubungan Struktur dan Interaksi Obat-Reseptor

Fungsi pemicu biologis tergantung pada struktur makromolekul yang terlibat. Bila suatu mikromolekul obat yang berinteraksi dengan gugus fungsional makromolekul reseptor, timbul energi yang akan berkompetisi dengan energi yang menstabilkan makromolekul tersebut, terjadi perubahan struktur dan distribusi muatan molekul, menghasilkan makromolekul dengan bentuk konformasi yang baru. Perubahan konformasi ini merupakan bagian terpenting dalam sistem pemicu biologis karena dapat menyebabkan modifikasi fungsi organ spesifik sehingga timbul respon biologi.

Interaksi obat- reseptor terjadi melalui dua tahap yaitu interaksi molekul obat dengan reseptor spesifik . interaksi ini memerlukan afinitas (ukuran kemampuan obat untuk mengikat reseptor , tergantung pada struktur molekul obat dan sisi reseptor). Dan interaksi yang dapat menyebabkan perubahan konformasi makromolekul protein sehingga timbul respon biologis. Interaksi obat-reseptor ini memerlukan efikas (aktivitas intrinsik yaitu ukuran kemampuan obat untuk dapat memulai timbulnya respon biologis atau berkonformasi, efikasi merupakan karakteristik dari senyawa-senyawa agonis). Interaksi obat –resptor dapat merang timbulnya respon biologis berupa respon agonis maupun antagonis.

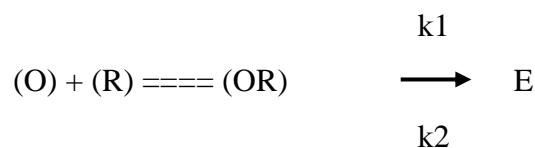
Ada beberapa teori interaksi obat-reseptor, yakni :

a. Teori Klasik

Crum, Brown dan Fraser (1869), mengatakan bahwa aktivitas biologis suatu senyawa merupakan fungsi dari struktur kimianya dan tempat obat berinteraksi pada sistem biologis mempunyai sifat yang karakteristik. Kemudian Ehrlich (1970), memperkenalkan istilah reseptor dan membuat konsep sederhana mengenai interaksi obat-reseptor yaitu *corpora non agunt nisi fixata* atau obat tidak dapat menimbulkan efek tanpa mengikat reseptor.

b. Teori Pendudukan

Clark (1926), memperkirakan bahwa satu molekul obat akan menempati satu sisi reseptor dan obat harus diberikan dalam jumlah yang lebih agar tetap efektif selama proses pembentukan kompleks. Obat (O) akan berinteraksi dengan reseptor (R) membentuk kompleks obat-reseptor (OR). Proses interaksi ini dijelaskan sebagai berikut :



k1 : kecepatan pengambungan

k2 : kecepatan disosiasi

E : efek biologis yang dihasilkan

Lalu proses interaksi obat –reseptor menurut Ariens-Stephenson dijelaskan dengan bagan sebagai berikut:

Afinitas
efikasi
 $O + R \rightleftharpoons \text{Komplek } O-R \longrightarrow \text{respon biologis}$

$O + R \rightleftharpoons O-R \longrightarrow \text{Respon (+) : senyawa agonis}$

Afinitas besar dan aktivitas intristik = 1

$O + R \rightleftharpoons O-R \longrightarrow \text{Respon (-) : senyawa antagonis}$

Afinitas besar dan aktivitas intristik = 0

c. Teori Gangguan Makromolekul

Belleau (1964) memperkenalkan teori model kerja obat yang disebut teori gangguan molekul. Interaksi mikromolekul obat dengan makromolekul protein/ reseptor dapat menyebabkan terjadinya perubahan bentuk konformasi reseptor sebagai berikut :

1. Gangguan konformasi spesifik (*Specific Conformational Perturbation* =SCP)
2. Gangguan konformasi tidak spesifik (*Non Specific Conformational erturbation* = NSCP)

Obat agonis adalah obat yang mempunyai aktivitas intrinsik dan dapat mengubah struktur reseptor menjadi bentuk SCP shingga menimbulkan respon biologis. Obat antagonis adalah obat yang tidak mempunyai aktivitas intrinsik dan dapat mengubah struktur reseptor menjadi bentuk NSCP sehingga menimbulkan efek pemblokkan. Pada teori ini ikatan hidrofob merupakan faktor penunjang yang penting dalam proses pengikatan obat-reseptor (Siswandono dan Soekardjo, 200).

2.3 Diabetes Melitus

2.3.1 Definisi Diabetes Melitus

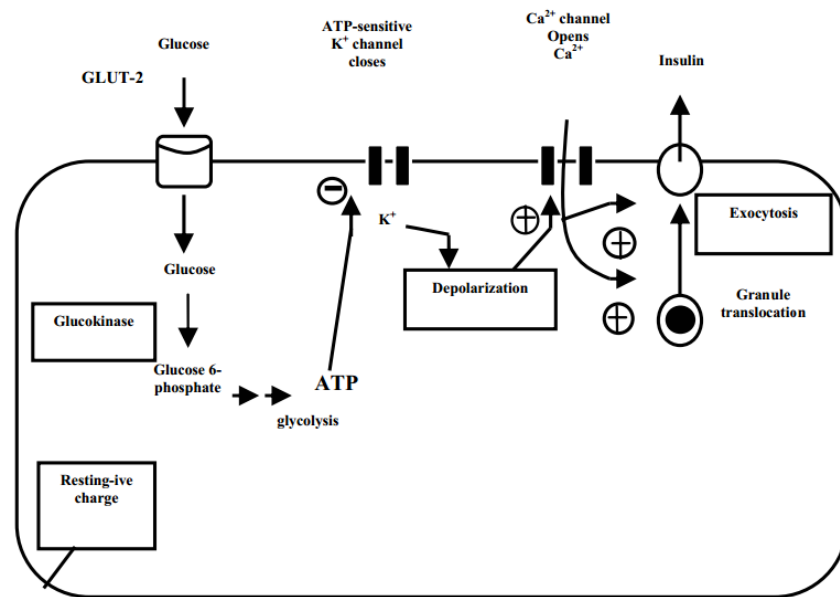
Diabetes melitus merupakan suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah atau hiperglikemia yang timbul akibat kurangnya insulin atau insufisiensi fungsi insulin (Departemen Kesehatan RI, 2005). Diabetes terjadi karena berkurangnya produksi insulin oleh sel β pankreas (Evans, 2004) dan adanya gangguan pada reseptor insulin tanpa gangguan apapun pada sekresi insulin (Behrman *et al.*, 1996). Pada kondisi normal, glukosa diserap dari darah dan dibawa ke dalam sel dengan

bantuan hormon insulin. Pada diabetes melitus, proses ini tidak berlangsung dengan baik, sehingga sel tidak mendapat cukup glukosa dan glukosa berada di dalam darah jumlah yang berlebih. Terdapat 2 kategori utama diabetes melitus yaitu tipe 1 dan tipe 2 (InfoDatin, 2014). Diabetes tipe 1 (T1D) adalah kelainan yang timbul setelah destruksi autoimun sel pankreas yang memproduksi insulin sehingga membutuhkan insulin eksogen (Atkinson M. A., 2012), sedangkan diabetes tipe 2 Diabetes tipe 2, adalah penyakit gangguan metabolik yang di tandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (Fatimah R. N., 2015)

Pada orang dengan IGT atau IFG beresiko tinggi berkembang menjadi diabetes tipe 2. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Impaired Glucose Tolerance (IGT) dan Glukosa Darah Puasa terganggu (GDP terganggu) atau *Impaired Fasting Glycaemia* (IFG) merupakan kondisi transisi antara normal dan diabetes. Dengan penurunan berat badan dan perubahan gaya hidup, perkembangan menjadi diabetes dapat dicegah atau ditunda. Kadar gula darah pada penderita diabetes terbagi menjadi beberapa kriteria yaitu; (1) gula darah sewaktu (GDS) > 200 mg/dl, (2) gula darah puasa (GDP) >126 mg/dl, (3) gula darah 2 jam setelah makan >200 mg/dl, (4) toleransi gula darah terganggu (TGT) ditegakkan bila nilai Gula darah 2 jam setelah makan 149-199 mg/dl, (5) GDP terganggu menurut ADA (*American Diabetes Association*) 2011 ditegakkan bila nilai GDP 100-125 mg/dl (InfoDatin, 2014).

Berdasarkan data WHO (2017) saat ini, diperkirakan jumlah penderita diabetes telah meningkat dari 108 juta di tahun 1980 menjadi 422 juta pada tahun 2014. Prevalensi global diabetes di kalangan orang dewasa di atas 18 tahun telah meningkat dari 4,7% pada tahun 1980 menjadi 8,5% pada tahun 2014. Pada tahun 2015, diperkirakan 1,6 juta kematian secara langsung disebabkan oleh diabetes. Pada tahun 2012 kematian juga disebabkan oleh tingginya kadar gula darah di dalam tubuh. Hampir setengah dari semua kematian yang disebabkan oleh tingginya kadar glukosa di dalam tubuh yang terjadi sebelum usia 70 tahun. WHO memproyeksikan diabetes akan menjadi penyebab kematian ketujuh di tahun 2030.

2.3.2 Sekresi Insulin Oleh Sel Beta Pankreas



Gambar 2. 6 Sekresi Insulin oleh Rangsang Glukosa

Sekresi insulin oleh sel beta tergantung oleh 3 faktor utama yaitu, kadar glukosa darah, *ATP-sensitive K channels* dan *Voltage-sensitive Calcium Channels* sel beta pankreas. Mekanisme kerja ketiga faktor ini sebagai berikut : Pada keadaan puasa saat kadar glukosa darah turun, *ATP sensitive K channels* di membran sel beta akan terbuka sehingga ion kalsium akan meninggalkan sel beta. Dengan demikian mempertahankan potensial membrane dalam keadaan hiper polar sehingga *Ca-channels* tertutup, akibatnya kalsium tidak dapat masuk ke dalam sel beta sehingga sel beta akan merangsang untuk menurunkan sekresi insulin (Howell SL., 1997).

Sebaliknya pada keadaan setelah makan, kadar glukosa darah yang meningkat akan ditangkap oleh sel beta melalui *glucose transporter 2* (GLUT2) dan dibawa ke dalam sel. Di dalam sel, glukosa akan mengalami fosforilase menjadi glukosa-6 fosfat (G6P) dengan bantuan enzim penting, yaitu glukokinase. Glukosa 6 fosfat kemudian akan mengalami glikolisis dan akhirnya akan menjadi asam piruvat. Dalam proses glikolisis ini akan dihasilkan 6-8 ATP. Penambahan ATP akan meningkatkan rasio ATP/ADP dan ini akan menutup terowongan kalium. Dengan demikian kalium akan tertumpuk dalam sel dan terjadilah depolarisasi

membran sel, sehingga membuka terowongan kalsium dan kalsium akan masuk ke dalam sel. Dengan meningkatnya kalsium intrasel, akan terjadi translokasi granul insulin ke membran dan insulin akan dilepaskan ke dalam darah (Masharani U and Karam JH., 2001, Howell SL., 1997)

Mengingat GLUT2 mempunyai sifat mengangkut glukosa ke dalam sel tanpa batas, agaknya enzim glukokinase bekerja sebagai “pembatas” agar proses fosforilasi berjalan seimbang sesuai kebutuhan, dengan demikian peristiwa depolarisasi dapat diatur dan pelepasan insulin dari sel beta ke dalam darah disesuaikan dengan kebutuhan. Oleh karena itu enzim glukokinase disebut sebagai *glucose sensor* karena bertindak sebagai sensor terhadap glukosa (Howell SL., 1997).

Sekresi insulin pada orang non diabetes meliputi 2 fase yaitu fase dini (fase 1) atau *early peak* yang terjadi dalam 3-10 menit pertama setelah makan. Insulin yang disekresi pada fase ini adalah insulin yang disimpan dalam sel beta (siapa pakai); dan fase lanjut (fase 2) adalah sekresi insulin dimulai 20 menit setelah stimulasi glukosa. Pada fase 1, pemberian glukosa akan meningkatkan sekresi insulin untuk mencegah kenaikan kadar glukosa darah, dan kenaikan glukosa darah selanjutnya akan merangsang fase 2 untuk meningkatkan produksi insulin. Makin tinggi kadar glukosa darah sesudah makan makin banyak pula insulin yang dibutuhkan, akan tetapi kemampuan ini hanya terbatas pada kadar glukosa darah dalam batas normal (Merentek E., 2006).

Pada DM tipe 2, sekresi insulin di fase 1 tidak dapat menurunkan glukosa darah sehingga merangsang fase 2 untuk menghasilkan insulin lebih banyak, tetapi sudah tidak mampu meningkatkan sekresi insulin sebagaimana pada orang normal. Gangguan sekresi sel beta menyebabkan sekresi insulin pada fase 1 tertekan, kadar insulin dalam darah turun menyebabkan produksi glukosa oleh hati meningkat, sehingga kadar glukosa darah puasa meningkat. Secara berangsur-angsur kemampuan fase 2 untuk menghasilkan insulin akan menurun. Dengan demikian perjalanan DM tipe 2, dimulai dengan gangguan fase 1 yang menyebabkan hiperglikemi dan selanjutnya gangguan fase 2 di mana tidak terjadi hiperinsulinemi akan tetapi gangguan sel beta (Masharani U and Karam J. H., 2001).

2.3.3 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes tipe ini merupakan diabetes yang jarang atau sedikit populasinya, diperkirakan kurang dari 5-10% dari keseluruhan populasi penderita diabetes. Gangguan produksi insulin pada DM Tipe 1 terjadi karena kerusakan sel-sel β pankreas yang disebabkan oleh reaksi autoimun. Namun ada pula yang disebabkan oleh bermacam-macam virus, diantaranya virus Cocksakie, Rubella, CMVirus, Herpes, dan lain sebagainya. Ada beberapa tipe autoantibodi yang dihubungkan dengan DM Tipe 1, antara lain ICCA (*Islet Cell Cytoplasmic Antibodies*), ICSA (*Islet cell surface antibodies*), dan antibodi terhadap GAD (*glutamic acid decarboxylase*). ICCA merupakan autoantibodi utama yang ditemukan pada penderita DM Tipe 1. Hampir 90% penderita DM Tipe 1 memiliki ICCA di dalam darahnya. Di dalam tubuh non-diabetik, frekuensi ICCA hanya 0,5-4%. Oleh sebab itu, keberadaan ICCA merupakan prediktor yang cukup akurat untuk DM Tipe 1. ICCA tidak spesifik untuk sel-sel β pulau Langerhans saja, tetapi juga dapat dikenali oleh sel-sel lain yang terdapat di pankreas. Sebagaimana diketahui, pada pulau Langerhans kelenjar pankreas terdapat beberapa tipe sel, yaitu sel β , sel α dan sel δ . Sel-sel β memproduksi insulin, sel-sel α memproduksi glukagon, sedangkan sel-sel δ memproduksi hormon somatostatin

Namun demikian, nampaknya serangan autoimun secara selektif menghancurkan sel-sel β . Ada beberapa anggapan yang menyatakan bahwa tingginya titer ICCA di dalam tubuh penderita DM Tipe 1 justru merupakan respons terhadap kerusakan sel-sel β yang terjadi, jadi lebih merupakan akibat, bukan penyebab terjadinya kerusakan sel-sel β pankreas. Autoantibodi terhadap antigen permukaan sel atau Islet Cell Surface Antibodies (ICSA) ditemukan pada sekitar 80% penderita DM Tipe 1. Sama seperti ICCA, titer ICSA juga makin menurun sejalan dengan lamanya waktu. Beberapa penderita DM Tipe 2 ditemukan positif ICSA. Autoantibodi terhadap enzim glutamat dekarboksilase (GAD) ditemukan pada hampir 80% pasien yang baru didiagnosis sebagai positif menderita DM Tipe 1. Sebagaimana halnya ICCA dan ICSA, titer antibodi anti-GAD juga makin lama makin menurun sejalan dengan perjalanan penyakit. Keberadaan antibodi anti-GAD merupakan prediktor kuat untuk DM Tipe 1, terutama pada populasi risiko

tinggi. Disamping ketiga autoantibodi yang sudah dijelaskan di atas, ada beberapa autoantibodi lain yang sudah diidentifikasi, antara lain IAA (AntiInsulin Antibody). IAA ditemukan pada sekitar 40% anak-anak yang menderita DM Tipe 1. IAA bahkan sudah dapat dideteksi dalam darah pasien sebelum onset terapi insulin. Destruksi autoimun dari sel-sel β pulau Langerhans kelenjar pankreas langsung mengakibatkan defisiensi sekresi insulin. Defisiensi insulin inilah yang menyebabkan gangguan metabolisme yang menyertai DM Tipe 1.

Selain defisiensi insulin, fungsi sel-sel α kelenjar pankreas pada penderita DM Tipe 1 juga menjadi tidak normal. Pada penderita DM Tipe 1 ditemukan sekresi glukagon yang berlebihan oleh sel-sel α pulau Langerhans. Secara normal, hiperglikemia akan menurunkan sekresi glukagon, namun pada penderita DM Tipe 1 hal ini tidak terjadi, sekresi glukagon tetap tinggi walaupun dalam keadaan hiperglikemia. Hal ini memperparah kondisi hiperglikemia. Salah satu manifestasi dari keadaan ini adalah cepatnya penderita DM Tipe 1 mengalami ketoasidosis diabetik apabila tidak mendapat terapi insulin. Apabila diberikan terapi somatostatin untuk menekan sekresi glukagon, maka akan terjadi penekanan terhadap kenaikan kadar gula dan badan keton. Salah satu masalah jangka panjang pada penderita DM Tipe 1 adalah rusaknya kemampuan tubuh untuk mensekresi glukagon sebagai respon terhadap hipoglikemia. Hal ini dapat menyebabkan timbulnya hipoglikemia yang dapat berakibat fatal pada penderita DM Tipe 1 yang sedang mendapat terapi insulin. Walaupun defisiensi sekresi insulin merupakan masalah utama pada DM Tipe 1, namun pada penderita yang tidak dikontrol dengan baik, dapat terjadi penurunan kemampuan sel-sel sasaran untuk merespons terapi insulin yang diberikan.

Ada beberapa mekanisme biokimia yang dapat menjelaskan hal ini, salah satu diantaranya adalah, defisiensi insulin menyebabkan meningkatnya asam lemak bebas di dalam darah sebagai akibat dari lipolisis yang tak terkendali di jaringan adiposa. Asam lemak bebas di dalam darah akan menekan metabolisme glukosa di jaringan-jaringan perifer seperti misalnya di jaringan otot rangka, dengan perkataan lain akan menurunkan penggunaan glukosa oleh tubuh. Defisiensi insulin juga akan menurunkan ekskresi dari

beberapa gen yang diperlukan sel-sel sasaran untuk merespons insulin secara normal, misalnya gen glukokinase di hati dan gen GLUT4 (protein transporter yang membantu transpor glukosa di sebagian besar jaringan tubuh) di jaringan adiposa ((*Pharmaceutical Care* untuk Penyakit Diabetes Mellitus, 2005).

2.3.4 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Pada pasien diabetes tipe 2 kondisi fisiologi di dalam tubuh berjalan *abnormal* seperti yang terjadi pada organ pancreas, hepar, otot, jaringan adiposa, otot saluran pencernaan, dan ginjal.

a. Pankreas

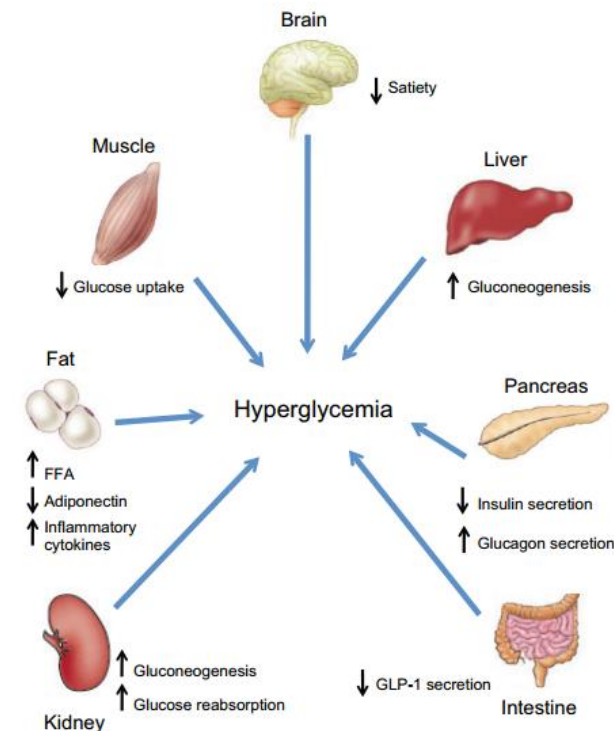
Berkurangnya aktivitas insulin dan fungsi sel β terjadi sangat mudah dalam perkembangan T2DM. Resistensi insulin dapat dideteksi pada individu dengan toleransi glukosa normal. Selanjutnya, individu yang transisi dari gangguan toleransi glukosa ke T2DM mungkin telah kehilangan 80% fungsi sel β mereka (Cornell S., 2015).

b. Hepar

Hepar adalah organ utama yang bertanggung jawab untuk produksi glukosa (Gerich JE et al., 2001). Produksi glukosa hepar merupakan hasil dari reaksi glukoneogenesis dan glikogenolisis yang dilepaskan ke dalam sirkulasi. Pada pasien dengan T2DM, Hepar menumpuk glukosa karena terjadi resistensi terhadap penekanan insulin (DeFronzo RA., 2009). Faktor lain, seperti kurangnya penekanan sekresi glukagon postprandial dari sel α pankreas pada pasien dengan T2DM. Peningkatan glukagon yang beredar, dan peningkatan sensitivitas hati terhadap glukagon, juga berkontribusi terhadap peningkatan produksi glukosa hati (Susan Cornell., 2015).

c. Otot

Pengangkutan glukosa insulin ke dalam otot rangka merupakan mekanisme utama untuk pembuangan muatan glukosa eksogen. Transporter utama yang terlibat dalam pengambilan glukosa ke dalam otot rangka adalah transporter glukosa 4 (GLUT4) (Huang S and Czech MP., 2007). Selain itu, dalam jaringan adiposit dan otot jantung juga berperan dalam pengambilan glukosa yang dirangsang oleh insulin.



Gambar 2. 7 Patofisiologi Diabets Tipe 2

Olah raga secara akut dapat merangsang translokasi GLUT4 ke selaput sel otot, sehingga menghasilkan serapan glukosa yang meningkat (Herman M. A and Kahn B. B., 2006). Pada pasien dengan T2DM, otot rangka resisten terhadap insulin karena adanya cacat pada sinyal insulin dan memiliki aktivitas fisik yang rendah. Hal ini, menyebabkan penurunan serapan glukosa yang berkontribusi terhadap perkembangan hiperglikemia atau diabetes melitus (Susan Cornell., 2015).

d. Jaringan Adiposa

Pada pasien dengan T2DM, adiposit resisten terhadap efek antilipolitik insulin, yang mengakibatkan peningkatan FFA yang beredar. Peningkatan kronis FFA merangsang glukoneogenesis, menginduksi resistensi insulin hati dan otot, dan mengganggu sekresi insulin (Bays H. et al., 2004). Jaringan adiposa disfungsional ini menghasilkan jumlah sitokin inflamasi dan aterogenik yang berlebihan yang dapat menyebabkan adipositokin peka terhadap insulin (Susan Cornell., 2015).

e. Otak

Mekanisme penekanan nafsu makan oleh otak dengan cara : insulin melewati sawar darah-otak, selanjutnya akan memodulasi ekspresi berbagai neuropeptida yang terlibat dalam asupan makanan sehingga dapat menekan nafsu makan. Pasien dengan T2DM, otak menjadi resistan terhadap insulin, sehingga efek penghambatan insulin pada nafsu makan hilang (Pagotto U., 2009). Resistensi insulin dapat terjadi pada individu yang berisiko terkena T2DM yang dinyatakan sehat (Tschritter O. et al., 2006).

Amylin adalah sebuah peptida yang disintesis dan dikondisikan dengan insulin dari sel β . *Amylin* berfungsi menurunkan asupan makanan dengan meningkatkan kepekaan daerah postrema dan nukleus saluran soliter terhadap sinyal metabolik lainnya yang mengurangi asupan makanan, seperti koleskookinin dan glukosa (Woods S. C. et al., 2006). *Amylin* juga memperlambat pengosongan lambung, dan mengurangi pelepasan glukagon postprandial. Pada pasien dengan T2DM, fungsi sel β semakin menurun, sekresi amylin berkurang dan efek penguatnya berkurang (Roth J. D. et al., 2009). Leptin dan ghrelin adalah dua hormon lain yang bertindak terpusat untuk mengendalikan asupan makanan dan homeostasis berat badan. Leptin terutama diproduksi dan disekresikan oleh adiposit, dan konsentrasinya sebanding dengan persentase lemak tubuh. Efek utama leptin adalah mengurangi asupan makanan dan berat badan dengan merangsang pada area di hipotalamus (Susan Cornell., 2015).

f. Saluran Pencernaan

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) adalah hormon yang dikeluarkan oleh saluran pencernaan (incretins) sebagai respons terhadap konsumsi nutrisi (Freeman J. S., 2009). GLP-1 dan GIP bekerja pada sel β untuk merangsang pelepasan insulin dan bertanggung jawab sampai 60% sekresi insulin pada kondisi setelah makan. Fungsi lain dari GLP-1 meningkatkan rasa kenyang, memperlambat pengosongan lambung, dan menghambat sekresi glukagon, sehingga mengurangi produksi glukosa hati. Pasien T2DM mengalami gangguan sekresi GLP-1 dan berkurangnya responsif terhadap GIP. Hal ini, dapat menyebabkan peningkatan motilitas gastrointestinal selanjutnya sekresi insulin akan mengalami penurunan tergantung

glukosa, sekresi glukagon meningkat, dan peningkatan pelepasan glukosa hati, yang semuanya mempengaruhi kontrol glikemik (GLP-1) dan glukosa insulinotropik (Nauck M. A. et al., 2004).

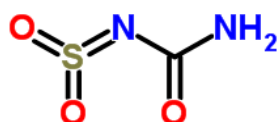
g. Ginjal

Dalam kondisi normal, lebih dari 99% glukosa disaring oleh ginjal diserap kembali di tubulus proksimal.⁵⁰ Sebagian besar glukosa direabsorpsi oleh SGLT2, dengan transporter glukosa fasilitasi (Bakris G. L. et al., 2009). Konsentrasi glukosa plasma melebihi batas ginjal untuk reabsorpsi (sekitar 180 mg / dL dalam keadaan sehat individu), glukosa mulai muncul dalam urin (Ferrannini E., 2010). Baru-baru ini, studi menunjukkan bahwa kapasitas ginjal untuk reabsorpsi glukosa meningkat pada pasien dengan T2DM dibandingkan dengan individu yang sehat.⁵² Oleh karena itu, pada pasien dengan T2DM, ginjal menyerap kembali glukosa secara berlebihan dan mengembalikannya ke sirkulasi, berpotensi memburuknya hiperglikemia (DeFronzo R.A. et al., 2013).

Hati dan ginjal adalah satu-satunya organ yang memiliki enzim yang diperlukan untuk glukoneogenesis dan selanjutnya melepaskan glukosa yang baru terbentuk ke dalam sirkulasi. Pada postabsorptif (puasa) pada manusia sehat, glukoneogenesis ginjal menyumbang sekitar 20% dari total glukosa dilepaskan ke dalam sirkulasi, dengan hati memberikan kontribusi sisanya (Gerich J. E. et al., 2001). Telah disarankan bahwa sintesis glukosa ginjal meningkat pada pasien dengan T2DM relatif terhadap kesehatan individu. Oleh karena itu, pada pasien dengan T2DM, ginjal selanjutnya dapat memperparah hiperglikemia dengan melanjutkan glukosa reabsorpsi dan peningkatan produksi glukosa (Meyer C. et al., 1998).^{2.4} Terapi Antidiabetes Melitus

2.3.5 Golongan Obat Antidiabetes

a Golongan Sulfonilurea

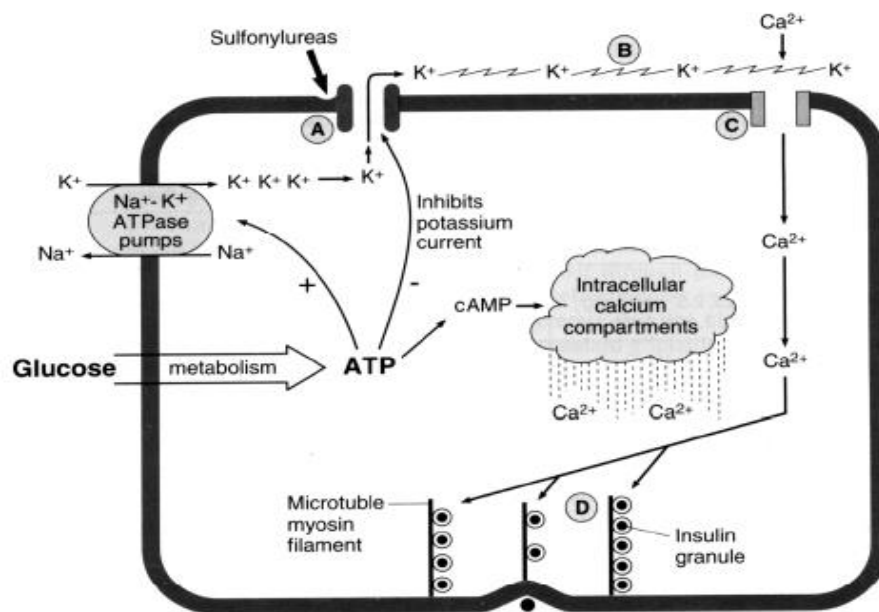


Gambar 2. 8 Struktur Sulfonilurea

Sulfonilurea bekerja dengan cara menghambat eflux K^+ (saluran K^+ *blocker*) dari sel β pankreas melalui reseptor sulfonilurea yang menutup kanal ATP

- K^+ . Penghambatan efflux K^+ menyebabkan depolarisasi membran sel β pankreas dan tergantung pada tegangan Ca^{2+} kanal pada membran sel, kemudian terbuka untuk memungkinkan masuknya Ca^{2+} . Hasilnya meningkatkan pengikatan Ca^{2+} ke calmodulin menghasilkan aktivasi kinase yang terkait dengan butiran sekretori endokrin, sehingga mempromosikan eksositosis dari butiran sekretori yang mengandung insulin (Ruiter J. D., 2003).

Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian senyawa-senyawa sulfonilurea disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas. Sifat perangsangan ini berbeda dengan perangsangan oleh glukosa, karena ternyata pada saat glukosa (atau kondisi hiperglikemia) gagal merangsang sekresi insulin, senyawa-senyawa obat ini masih mampu meningkatkan sekresi insulin.



Gambar 2. 9 Mekanisme Sulfonilurea

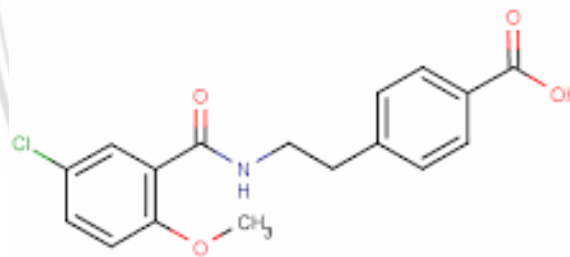
(Ruiter J. D., 2003)

Oleh sebab itu, obat-obat golongan sulfonilurea sangat bermanfaat untuk penderita diabetes yang kelenjar pankreasnya masih mampu memproduksi insulin, tetapi karena sesuatu hal terhambat sekresinya. Pada penderita dengan kerusakan sel-sel β Langerhans kelenjar pancreas, pemberian obat-obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea tidak bermanfaat. Absorpsi senyawa-senyawa sulfonilurea

melalui usus cukup baik, sehingga dapat diberikan per oral. Setelah diabsorpsi, obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstrasel. Dalam plasma sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin (70-90%). (*Pharmaceutical Care* untuk Penyakit Diabetes Mellitus, 2005).

b. Meglitinid

Meglitinida memiliki efek netral pada berat badan atau menyebabkan sedikit kenaikan berat badan. Rata-rata kenaikan berat badan yang disebabkan oleh meglitinida lebih rendah daripada yang disebabkan oleh sulfonilurea dan insulin dan tampaknya hanya terjadi pada mereka yang naif menjadi agen antidiabetes oral. Karena mekanisme kerjanya, meglitinides dapat menyebabkan hipoglikemia meskipun risikonya dianggap lebih rendah daripada sulfonilurea karena tindakan mereka bergantung pada adanya glukosa (Drug bank., 2017).



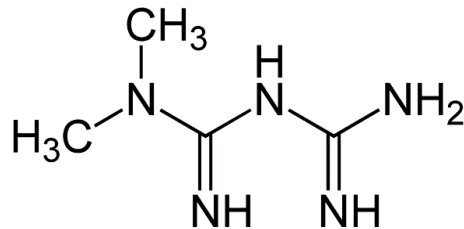
Gambar 2. 10 Struktur Meglitinid

(PubChem., 2017)

Mekanisme kerja obat golongan ini hampir sama dengan sulfonilurea. Golongan ADO ini merangsang insulin dengan menutup kanal K yang ATP independent di sel β pankreas. Repaglinid dan nateglinid merupakan golongan obat ini. Absorbsinya cepat saat diberikan secara oral dan mencapai kadar puncaknya dalam waktu 1jam. Waktu paruhnya 1jam, maka harus diberikan beberapa kali dalam sehari, pada waktu sebelum makan. Obat ini mengalami metabolisme di hati (utamanya), 10% dimetabolisme di dalam ginjal. Efek samping utama hipoglikemia dan gangguan saluran pencernaan, juga reaksi alergi (Suherman, 2007). Selain mengurangi glukosa darah postprandial dan puasa, meglitnida telah terbukti menurunkan kadar hemoglobin glikosilasi (HbA1c), yang mencerminkan kontrol

glukosa 8-10 minggu terakhir. Meglitinides tampak lebih efektif dalam menurunkan glukosa darah postprandial dibandingkan metformin, sulfonilurea dan thiazolidinediones. (Drug bank., 2017)

c. Biguanid



Gambar 2. 11 Struktur Biguanid

Fenformin, buformin dan metformin merupakan golongan biguanid. Namun yang sering digunakan adalah metformin, fenformin telah ditarik dari peredaran karena dapat menyebabkan asidosis laktat (Suherman, 2007). Di Amerika Serikat, metformin merupakan satu-satunya obat biguanid yang tersedia sejak tahun 1995. Metformin meningkatkan sensitivitas insulin pada hepar juga pada jaringan otot disekitarnya. Hal ini meningkatkan pengambilan glukosa ke dalam jaringan sensitif. Biguanid merupakan suatu antihiperglikemik, tidak merangsang sekresi insulin dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemik insulin (Triplitt et al., 2005)

Mekanisme kerja metformin yaitu menurunkan kadar glukosa darah dengan berikatan dengan reseptor 5g5j sehingga dapat memiliki aktivitas menurunkan produksi glukosa hepatic, mengurangi penyerapan glukosa usus, dan meningkatkan sensitivitas insulin dengan meningkatkan penyerapan dan pemanfaatan glukosa perifer. Efek ini dimediasi oleh aktivasi awal oleh metformin AMPK protein enzim aktif (AMPK), enzim hati yang berperan penting dalam sinyal insulin, keseimbangan energi seluruh tubuh, dan metabolisme glukosa dan lemak. Aktivasi AMPK diperlukan untuk penghambatan metformin pada produksi glukosa oleh sel hati. Peningkatan penggunaan glukosa perifer mungkin disebabkan oleh peningkatan pengikatan insulin pada reseptor insulin. Pemberian metformin juga meningkatkan aktivitas AMPK pada otot rangka. AMPK diketahui menyebabkan penyebaran GLUT4 ke membran plasma, menghasilkan serapan glukosa insulin-independen. Efek samping yang jarang terjadi, asidosis laktat,

diduga disebabkan oleh penurunan serapan hati serum laktat, salah satu substrat glukoneogenesis. Pada mereka yang memiliki fungsi ginjal sehat, kelebihan sedikit hanya dibersihkan. Namun, mereka dengan kerusakan ginjal parah dapat menumpuk kadar asam laktat serum secara klinis. Kondisi lain yang dapat memicu asidosis laktik termasuk penyakit hati berat dan gagal jantung akut (Drug bank., 2017).

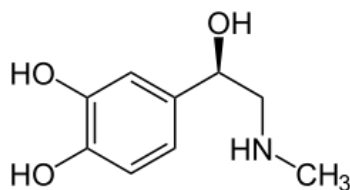
d. Thiazolidindion

Thiazolidindione bekerja dengan mengikat pada peroxisome proliferator activator receptor- γ (PPAR- γ), yang terutama ada pada sel lemak dan sel vaskular. Thiazolidindione secara tidak langsung meningkatkan sensitivitas insulin pada otot, liver, dan jaringan lemak (Triplitt dkk, 2005). Thiazolidindione adalah obat golongan baru yang mempunyai efek meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga bisa mengatasi masalah resistensi insulin dan berbagai masalah akibat resistensi insulin tanpa menyebabkan hipoglikemi. Kegiatan farmakologisnya luas dan berupa penurunan kadar glukosa dan insulin dengan jalan meningkatkan kepekaan bagi insulin dari otot, jaringan lemak dan hati. Sebagai efeknya penyerapan glukosa ke dalam jaringan lemak dan otot meningkat (Tjay dan Raharja, 2007).

e. Alfa Glukosa inhibitor

Alpha glucosidase inhibitor (AGIs) adalah kelas unik obat anti-diabetes. Berasal dari bakteri, obat oral ini merupakan penghambat enzim yang tidak memiliki mekanisme aksi pankreas. (Klara S., 2014). Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam saluran cerna sehingga dapat menurunkan hiperglikemia postprandial, bekerja di lumen usus, tidak menyebabkan hipoglikemia dan tidak mempengaruhi kadar insulin. Efek samping yang ditimbulkan dapat berupa gejala gastrointestinal, flatulen dan diare (Suherman., 2007).

f. Insulin



Gambar 2. 12 Struktur Insulin

Aktivitas utama insulin adalah regulasi metabolisme glukosa. Insulin mempromosikan pengambilan glukosa dan asam amino ke jaringan otot dan adiposa, dan jaringan lain kecuali otak dan hati. Ini juga memiliki peran anabolik dalam merangsang glikogen, asam lemak, dan sintesis protein. Insulin menghambat glukoneogenesis di hati. Insulin berikatan dengan reseptor insulin (IR), protein heterotetramerik yang terdiri dari dua unit alpha ekstraselular dan dua unit beta transmembran. Pengikatan insulin ke subunit alpha IR merangsang aktivitas tirosin kinase secara intrinsik ke subunit beta reseptor. Reseptor terikat dapat melakukan autofosforilasi dan fosforografi berbagai substrat intraselular seperti protein reseptor insulin (IRS) protein, Cbl, APS, Shc dan Gab 1. Protein aktif ini, pada gilirannya, mengarah pada aktivasi molekul sinyal hilir termasuk PI3 kinase dan Akt. Akt mengatur aktivitas transporter glukosa 4 (GLUT4) dan protein kinase C (PKC) yang berperan penting dalam metabolisme dan katabolisme (Drug bank., 2017).

2.5 Pemanfaatan Tanaman Obat Antidiabetes Mellitus

2.5.1 Buah Pare

a. Deskripsi Pare

Sistematika tumbuhan pare adalah sebagai berikut : (Subahar, 2004)

Division : *Spermatophyta*
 Subdivision : *Angiospermae*
 Class : *Dicotyledoneae*
 Ordo : *Cucurbitales*
 Family : *Cucurbitaceae*
 Genus : *Momordica*
 Spesies : *Momordica charantia*

Semak Menjalar, buah seperti pepo, memanjang berjurawat tidak beraturan, buah berukuran 4-7 cm bila tumbuh liar sedangkan bila ditanam buah dapat mencapai 30 cm. Daun pare bulat bergerigi dengan pangkal berbentuk jantung, garis tengah 4-7 cm, tep berbagi 5-9 lobus, berbintik-bintik, tembus cahaya tajuk bergigi kasar berlekuk berbentuk menyirip, memiliki sulur dan agak kekuningan dan terasa pahit. Bunga jantan dan bunga betina tumbuh pada ketiak daun.



Gambar 2. 13 Buah Pare

. Daun pare yang tumbuh liar dinamakan daun tudung. Daun ini lebih berkhasiat digunakan pengobatan (Formularium Obat Herbal Asli Indonesia., 2011)

b. Pemanfaatan

Secara turun temurun, masyarakat Indonesia memanfaatkan pare untuk mengobati beberapa penyakit seperti diabetes, luka, dan penyakit infesi lainnya. Selain itu juga dimanfaatkan sebagai antivirus, untuk pengobatan hepatitis, demam dan campak (Subahar., 2004). Secara tradisional pare sudah lama digunakan untuk mengobati rematik, disentri, batuk berdahak, nyeri haid penambah asi dan pelangsing tubuh (Kumar et all., 2010). Kandungan buah pare dapat dilihat pada tabel senyawa tanaman yang terdapat pada Lampiran 2.

c. Uji Yang Pernah Dilakukan

1) *In Vitro*

Dari hasil penelitian Widyanto dkk (2015) Penelitian ini bertujuan untuk menguji potensi jus buah pare sebagai penghambat hemoglobin terglikasi. Penelitian ini merupakan ekperimental dengan metode *non randomized posttest only with control group design*. Model reaksi untuk diabetes yang terdiri dua kelompok yaitu jus pare sebagai kelompok uji dan glikazid sebagai kelompok standar, yang terbagi menjadi kosentrasi 10%, 20%, 30%. Potensi sebagai penghambat hemoglobin terglikasi diketahui dengan menentukan besarnya IC50. Hasil penelitian ini didapatkan bahwa nilai $r=0,990$ dan nilai IC50 sebesar 69.239%. Nilai r yang positif tersebut menunjukkan adanya hubungan positif antara kosentrasi dengan potensi penghambat hemoglobin terglikasi. Hasil tersebut

menunjukkan bahwa jus buah pare berpotensi sebagai penghambat hemoglobin terglukasi.

2) *In Vivo*

Dari hasil penelitian Adnyana dkk (2016) yang memiliki tujuan untuk membuktikan ekstrak buah pare (*Momordica charantia* Linn.) terhadap kadar glukosa darah, sel penyusun pulau Langerhans dan sel *Leydig* tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemia. Tikus putih sebanyak 25 ekor dibagi secara acak menjadi 5 kelompok. Induksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgbb secara intraperitoneal untuk menimbulkan kerusakan pankreas dilakukan pada 5 kelompok perlakuan. Tiga kelompok perlakuan diterapi dengan berbagai dosis ekstrak buah pare, (P1) 29 mg/1ml/hari, (P2) 50 mg/1ml/hari, dan (P3) 59 mg/1ml/hari, satu kelompok sebagai kontrol negatif (P0) diberi CMC Na 0,5% 1ml/hari, kontrol positif (K^+) diberi *Glibenclamide*® 0,126 mg/1ml/hari. Ekstrak buah pare diberikan selama 21 hari. Kadar glukosa diperiksa setelah 2 jam, 4 jam, 6 jam dan 8 jam pascapemberian dihari pertama. Kadar glukosa selanjutnya diperiksa pada hari ke 7, 14 dan 21. Semua tikus dieuthanasia setelah 21 hari perlakuan, pankreas dan testis diambil untuk dibuat preparat histopatologi. Hasil menunjukkan bahwa ekstrak buah pare (*Momordica charantia* Linn.) memiliki efek antidiabetik yang dapat menurunkan kadar gula darah, meningkatkan jumlah sel insula Langerhans dan meningkatkan jumlah sel *Leydig* pada dosis 50 mg/1ml/hari pada hari ke 21 setelah perlakuan.

2.3.2 Tanaman Asam Jawa

a. Deskripsi

Berikut adalah klasifikasi *Tamarindus indica* di dalam *Integrated Taxonomic Information System – Plant Data base* (Putri., 2014):

Kingdom	: Plantae
Division	: Spermatophyta
Class	: Magnoliopsida
Ordo	: Fabales
Family	: Fabaceae
Genus	: <i>Tamarindus</i> L.

Species : *Tamarindus indica* L



Gambar 2. 14 Daun Asam Jawa

Asam Jawa merupakan tanaman tropis yang berasal dari Afrika namun dapat tumbuh dengan subur di Indonesia, kebanyakan digunakan sebagai pohon peneduh jalan. Batang pohon asam yang cukup keras dapat tumbuh menjadi besar dan daunnya rindang. Pohon Asam Jawa bertangkai panjang, sekitar 117 cm dan bersirip genap, dan bunganya berwarna kuning kemerah-merahan dan buah polongnya berwarna coklat dan tentu saja berasa khas asam. Biasanya didalam buah polong buah juga terdapat biji berkisar 2-5 yang berbentuk pipih dengan warna coklat agak kehitaman (Amin dan Asni., 2009)

b. Pemanfaatan

Beberapa khasiat tanaman asam Jawa telah dilaporkan antara lain getah daun digunakan untuk diuretik, daun memiliki khasiat kholagogik, laksatif, yang bersama buahnya berguna untuk kongesti hati, hemorroid dan konstipasi (Rahmadiyah dkk., 2009). Daun asam Jawa juga dapat berfungsi sebagai antidiabetes (Olfiana T. L., 2017). Kandungan buah pare dapat dilihat pada tabel senyawa tanaman yang terdapat pada Lampiran 2.

c. Uji Yang Pernah Dilakukan

In Vivo

Dari hasil penelitian Ramchander T. et al (2012) yang memiliki tujuan untuk membuktikan bahwa ekstrak metanol dari daun *Tamarindus indica* (Fabaceae) dapat memberikan aktivitas anti-diabetes pada tikus wistar yang diinduksi alloxan. Ekstrak metanol yang berair menunjukkan perlindungan yang signifikan dan menurunkan darah yang diinduksi kadar glukosa normal pada uji

toleransi glukosa. Pada alloxan pada tikus diabetes yang diinduksi, pengurangan glukosa maksimum diamati setelah 6 jam pada tingkat dosis 200mg/kg berat badan. Tingkat gula darah ditentukan dengan menggunakan digital glucometer. Ini meletakkan dasar untuk mempelajari senyawa aktif dari tanaman anti-diabetes yang bertanggung jawab atas aktivitas hipoglikemik. Ini juga membuktikan klaim tradisional daerah nalgonda menganggap indra asam jawa untuk antidiabetesnya. Hasil ini menunjukkan bahwa daun indra asam jawa memiliki aktivitas anti-diabetes yang signifikan.

2.6 Senyawa Metabolitme Skunder

Metabolit sekunder adalah senyawa organik yang dihasilkan tumbuhan yang tidak memiliki fungsi langsung pada fotosintesis, pertumbuhan atau respirasi, transport solut, translokasi, sintesis protein, asimilasi nutrisi, diferensiasi, pembentukan karbohidrat, protein dan lipid. Metabolit sekunder yang seringkali hanya dijumpai pada satu spesies atau sekelompok spesies berbeda dari metabolit primer (asam amino, nukleotida, gula, lipid) yang dijumpai hampir di semua kingdom tumbuhan. Metabolit sekunder yang merupakan hasil samping atau intermediat metabolisme primer (Mastuti, 2016).

metabolit sekunder digolongkan menjadi beberapa kelompok yakni :

- a. Golongan asetat (C₂): poliketida dan asam lemak.
- b. Golongan mevalonat dan deoksisilulosa (C₅): terpenoid
- c. Golongan sikimat: fenilatanoid (C₇) dan fenilpropanoid (C₉)
- d. Golongan alkaloid
- e. Golongan campuran: kombinasi antar metabolit sekunder atau metabolit sekunder dengan metabolit primer (Saifudin, 2014).

2.6 Tinjauan Tentang Metode In Silico

2.6.1 Definisi Uji In Silico

Uji *in silico* adalah suatu istilah untuk percobaan atau uji yang dilakukan dengan metode *docking molecular*. Uji *in silico* telah menjadi metode yang digunakan untuk mengawali penemuan senyawa obat baru dan untuk meningkatkan efisiensi dalam optimasi aktivitas senyawa induk. Kegunaan uji *in silico* adalah memprediksi, memberi hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan dalam

pengobatan dan terapi (Hardjono S., 2013). *In silico* merupakan pemodelan yang sekarang sering digunakan sebagai penemuan dan pengembangan suatu obat, metode ini dapat memberikan kontribusi penghematan rata-rata 140 juta dolar dan 0,9 tahun per obat (Markus et al., 2003). Informasi kimia pada metode insilico tampaknya sangat bermanfaat baik dari segi biaya maupun waktu (Manly et al., 2001). Salah satu uji *in silico* yang digunakan adalah *docking* molekul kandidat senyawa obat dengan reseptor yang dipilih. (Hardjono S., 2013, Jensen F., 2007).

Perangkat lunak yang digunakan dalam pemodelan molekul untuk studi *in silico* pada umumnya berbasis linux, seperti : GOLD, DRAGON, GROMACS, DOCK, FLEXX, FRED, CDOCKER, SDOCKER, GEMDOCK, SURFLEX, dll., tetapi sekarang sudah banyak program yang berbasis windows, seperti : Autodock, ArgusLab, LeadIt, Molegro Virtual Docker, ChemOffice Ultra, Hypercem, Accelrys Discovery Studio, Molecular Operating Environment (MOE), Mestro Schrodinger, SYBYL, dll. (O'Donoghue et al., 2005)

a. Perangkat Lunak Dalam Uji *in Silico*

1. Autodock Vina

AutoDock Vina adalah generasi baru perangkat lunak docking dari Molecular Graphics Lab. Vina mencapai peningkatan yang signifikan dalam akurasi rata-rata prediksi mode pengikatan, sementara juga naik dua lipat lebih cepat dari *Autodock 4.1*.

Karena fungsi penilaian yang digunakan oleh *AutoDock 4* dan *AutoDock Vina* berbeda dan tidak tepat, pada masalah tertentu, salah satu program dapat memberikan hasil yang lebih baik (Morris, 2013). *Autodock Vina* merupakan sebuah program baru untuk pendeteksian molekuler dan penyaringan virtual. Vina menggunakan metode optimasi gradien yang canggih dalam pengoptimalan prosedur lokal. Perhitungan gradien secara efektif memberikan algoritma optimasi “*sense of direction*” dari sebuah evaluasi tunggal. Dengan menggunakan *multithreading*, Vina dapat jauh lebih cepat dengan memanfaatkan CPU atau *core* CPU (Trott O. and Olson A.J., 2010).

Docking molekul menggunakan Vina biasanya dilakukan menggunakan ukuran kotak default, yang dihitung berdasarkan koordinat ligan asli berinteraksi dengan protein yang menarik dalam struktur eksperimen. Namun, koordinat ligan

terikat tidak selalu tersedia, berbeda dengan struktur kimianya itu diketahui. Juga, ukuran molekul bisa efektif dijelaskan oleh *Radius of Gyration* (R_g) yang secara luas indikator yang digunakan untuk dimensi dan distribusi massa dari sebuah molekul. Misalnya, analisis statistik menunjukkan hubungan langsung antara R_g dan kekompakan struktur protein (Jacques D. A. and Trehwella J., 2010 ; Lobanov M. et al., 2008).

2. Discovery Studio

Discovery Studio adalah rangkaian perangkat lunak untuk mensimulasikan molekul kecil dan sistem makromolekul. Ini dikembangkan dan didistribusikan oleh Accelrys. Yang berfungsi menghasilkan model struktur 3D menggunakan MODELER Menentukan struktur tiga dimensi dan sifat makromolekul, seperti enzim, antibodi, DNA atau RNA adalah komponen fundamental untuk berbagai aktivitas penelitian. Discovery Studio memberikan portofolio komprehensif alat ilmiah terdepan dan tervalidasi di pasar, yang dapat membantu dalam setiap aspek penelitian berbasis makromolekul (Accelrys., 2017).

3. Avogadro

Avogadro dirancang untuk digunakan dalam kimia komputasi, molekuler pemodelan, bioinformatika, ilmu material, dan lain sebagainya. Menggambar struktur kimia dengan perangkat lunak Avogadro sangat mudah dilakukan. Hanya dengan memilih *Draw Tool* lalu mulai untuk membuat rancangan molekul dari atom dan fragmen. Setelah struktur molekul selesai dibuat kemudian dapat dengan mudah dengan memilih ikon optimalkan geometri untuk merapikan gambar (Rayan B., and Rayan A., 2017).

4. Chem Draw

ChemDraw adalah editor molekul yang pertama kali dikembangkan pada tahun 1985 oleh David A. Evans dan Stewart Rubenstein (kemudian oleh perusahaan cheminformatics CambridgeSoft). Perusahaan itu dijual ke PerkinElmer di tahun 2011. ChemDraw, bersama dengan Chem3D dan ChemFinder, adalah bagian dari rangkaian program ChemOffice dan tersedia untuk Macintosh dan Microsoft Windows (David A.E., 2014)

ChemDraw mempunyai beberapa fungsi, diantaranya yaitu: (1) Cepat dan akurat dalam menggambar dan mengedit urutan peptida dan nukleotida menggunakan kode tunggal dan tiga huruf, termasuk asam beta dan asam D-amino. Urutan bisa diperluas dan dikontrakkan dan jembatan sulfida dan laktam dapat dengan mudah ditambahkan. (2) Menghasilkan struktur dari nama kimia yang umum dan sistematis, dan menghasilkan nama IUPAC yang sistematis dari struktur. (3) Menggunakan alat pembersihan canggih untuk molekul, reaksi dan biopolymer untuk membuat diagram yang menarik dan akurat (PerkinElmer., 2017).

5. SPSS

SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) adalah sebuah program komputer yang digunakan untuk membuat analisa statistika yang dipublikasikan oleh SPSS Inc. SPSS dapat membaca berbagai jenis data atau memasukkan data secara langsung kedalam SPSS Data Editor. Bagaimanapun Struktur dari file data mentahnya, maka data Dalam Editor SPSS harus dibentuk dalam bentuk baris (*cases*) dan kolom (*variables*). *Case* berisi informasi untuk satu unit analisis. Sedangkan *variable* adalah informasi yang dikumpulkan dari masing-masing kasus. Kemudian hasil analisis muncul dalam SPSS navigator Kemendikbud RI., 2014)

b. Jenis Metode *in Silico*

1. Metode Untuk Visualisasi Gambar Senyawa

Visualisasi molekuler adalah aspek kunci dari analisis dan komunikasi dari studi docking molekuler. Pengamatan secara visual dilakukan untuk mengamati perubahan posisi, konformasi, maupun interaksi intra atau antar molekul. Visualisasi yang baik akan memberikan manfaat yang signifikan pada berbagai studi seperti perancangan obat, interaksi molekul bahkan dinamika molekul. Visualisasi molekuler dapat dilakukan pada perangkat lunak. Visualisasi dapat menunjukkan struktur molekul sehingga selain sebagai grafis juga dapat sebagai media komunikasi dan kolaborasi antara para ahli kimia komputasi serta publikasi (Accelerys, 2018).

Untuk visualisasi diperlukan format kode file sehingga dapat diterjemahkan komputer sebagai suatu gambaran struktur. Molekul harus dijabarkan dalam bentuk identifikasi jenis atom meliputi lambang atom, spesifikasi jenis atom, muatan dan

keterangan lain bila diperlukan. Selanjutnya berdasarkan identifikasi jenis atom dan koordinat tersebut akan diterjemahkan menjadi susunan atom – atom dan oleh komputer untuk panjang ikatan yang sesuai akan diterjemahkan menjadi ikatan atom. Gambaran umum ini berlaku untuk seluruh program visualisasi komputer, yang membedakan hanya aturan penulisan dan format detail yang lebih spesifik. (Leach, 1996).

2. Metode Untuk Uji Interaksi Obat-Reseptor

Uji interaksi obat dan reseptor dikenal juga dengan studi docking yaitu teknik komputasional untuk eksplorasi prediksi pengikatan dari substrat atau senyawa dengan reseptor, enzim atau *binding site* lainnya (Van de Waterbeemd, 1997).

Interaksi obat-reseptor sangat tergantung pada sifat geometri, konformasi, dan elektronik dari molekul obat dan reseptor. Perkembangan teori kimia kimia dan metode komputasional modern dipadukan dengan teknologi komputer canggih, mampu mensimulasikan proses interaksi obat reseptor. Prinsip dasarnya adalah mengekspresikan sifat-sifat geometri, konformasi dan elektronik dari molekul obat dan reseptor menjadi fungsi energi, dan dengan meminimalkan fungsi energi akan didapatkan bentuk geometri yang optimal dan paling stabil yang mencerminkan kekuatan ikatan obat-reseptor. Kekuatan ikatan obat reseptor inilah yang dapat mempresentasikan aktivitas biologis obat, yang dinyatakan dengan *docking score* (Siswandono, 2011).

Metode *docking* adalah prosedur komputasi yang mencoba untuk memprediksi non-kovalent pengikatan makromolekul atau, lebih sering, dari makromolekul (reseptor) dan kecil molekul (ligan) secara efisien, dimulai dengan struktur tak terikat, struktur yang diperoleh dari simulasi metode *docking* , atau pemodelan homologi, dan lain-lain. Tujuannya adalah untuk memprediksi konformasi yang terikat dan afinitas pengikatan. Prediksi pengikatan molekul kecil ke protein sangat penting secara praktis karena digunakan untuk memilah perpustakaan virtual molekul mirip obat untuk mendapatkan petunjuk untuk pengembangan obat lebih lanjut. *Docking* juga bisa digunakan untuk mencoba memprediksi yang terikat konformasi pengikat yang diketahui, bila struktur holo eksperimental tidak tersedia (Trott and Olson, 2010).

c. *Database Pendukung Perangkat Lunak Uji in Silico*

Perkembangan teknologi informasi saat ini, terutama internet, mampu menghadirkan ruang – ruang interaksi virtual dan menyediakan informasi yang dapat diakses secara cepat. Internet telah menjadi *database* terbesar setelah semua orang berpartisipasi memberikan informasi terbaik yang dimiliki. *Database* merupakan suatu kumpulan data yang telah diatur sedemikian rupa sehingga digunakan untuk memudahkan penggunaannya untuk suatu keperluan analisis. Informasi tentang kimia di internet tersedia dalam jumlah yang sangat memadai, antara lain:

1. *Protein Data Bank (PDB)*

Protein Data Bank merupakan satu satunya penyedia dan penyimpan informasi berupa struktur 3D protein, asam nukleat dan struktur kompleks RSCB PDB dapat diakses di <https://www.rcsb.org/pdb> Pada penelitian ini digunakan untuk mendukung metode *docking* dengan perangkat lunak *AutoDock Vina* dalam menyediakan ID reseptor senyawa obat yang akan diteliti.

Dalam protein data bank terdapat molekul kehidupan yang ditemukan di semua organisme termasuk bakteri, yeast, tanaman, hewan dan manusia. *Database* dalam protein data bank tersedia tanpa biaya kepada pengguna dan diperbarui setiap minggu (Protein Data Bank, 2018).

2. PubChem

PubChem adalah *database* kimia terbuka di National Institutes of Health (NIH). PubChem dapat digunakan untuk memasukkan data terkait dalam PubChem kemudian publik dapat menggunakannya. *PubChem* mengumpulkan informasi struktur kimia, sifat fisika kimia, aktivitas biologis, kesehatan, keamanan, data toksisitas dan lain-lain. Sejak diluncurkan pada tahun 2004, PubChem menjadi sumber informasi kimia untuk peneliti, pelajar dan publik.

PubChem berisi informasi kimia terbuka terbesar yang memiliki kurang lebih 94 juta senyawa yang didapatkan dari penelitian, usaha pengembangan, serta jurnal. Molekul yang tersedia di PubChem sebagian besar adalah molekul kecil dan juga molekul besar yaitu senyawa kimia obat, nukleotida, karbohidrat, lipid, peptida dan makromolekul modifikasi. (PubChem, 2018).

PubChem dirancang untuk memberikan informasi tentang aktivitas biologis molekul ukuran kecil, umumnya mereka yang memiliki ukuran molekul kurang dari 500 dalton. Penggabungan *PubChem* dengan Entrez sistem pencarian NCBI menyediakan sub atau struktur, struktur dengan kemiripan data bioaktivitas serta link ke informasi bersifat biologis dalam PubMed dan Sumber Protein Struktur 3D NCBI. Pada penelitian ini *PubChem* digunakan untuk mendukung *AutoDock Vina*.

3. *DrugBank*

DrugBank adalah sebuah *database online* informasi obat dan reseptor obat yang komprehensif dan dapat diakses dengan gratis. Sebagai sumber bioinformatika dan keminformatika, *DrugBank* mengkombinasikan data obat seperti kimia, farmakologi dan farmasetik dengan informasi target obat seperti bentuk, struktur dan jalur yang komprehensif. *Database DrugBank* berisikan obat – obat yang tercantum di Wikipedia. *DrugBank* telah digunakan secara luas oleh industri obat, kimia medisinal, farmasis, dokter, pelajar dan masyarakat publik. Versi terakhir *DrugBank* mengandung 11.002 data obat yang dapat diakses dimanapun dengan gratis (*DrugBank*, 2018)

